

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



**"IgA COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL"**

POR

BÁRBARA CASTILLO GALINDO

Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE
PERIODONCIA CON IMPLANTOLOGÍA ORAL

Diciembre, 2016

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ DE TESIS

**"IgA COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL"**

COMITÉ DE TESIS

Dra. Norma Idalia Rodríguez Franco
Director de Tesis

Dra. Gloria Martínez Sandoval
Co-Director de Tesis

Dra. Ana Cecilia Treviño Flores
Asesor

Dra. Andrea Alcázar Pizaña
Asesor

APROBACIÓN DE TESIS DE MAESTRÍA POR COMITÉ ACADÉMICO

**"IgA COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES CON
SÍNDROME DE SJÖGREN Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD
PERIODONTAL"**

COMITÉ ACADÉMICO DE MAESTRÍA

Presidente

Secretario

Vocal

DEDICATORIA

A MI FAMILIA

Por su amor incondicional y por siempre
apoyarme en todos mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primeramente a Dios por permitirme cumplir un sueño más, a todos mis maestros del Posgrado por todas sus enseñanzas y sobre todo a mis compañeros de generación: Laura, Cynthia, Jesús, Silvia y Jorge mil gracias por todos los momentos bonitos que hemos compartido, porque me llevo recuerdos inolvidables de cada uno de ustedes, siempre estarán en mi corazón.

TABLA DE CONTENIDO

<u>Sección</u>	<u>Página</u>
AGRADECIMIENTOS	V
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABLAS	IX
NOMENCLATURA	X
RESUMEN	XI
ABSTRACT	XIII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. HIPÓTESIS	2
3. OBJETIVOS	3
3.1 Objetivo general	3
3.2 Objetivos específicos	3
4. ANTECEDENTES	4
4.1 IgA	4
4.2 Biomarcadores	5
4.3 Saliva	5
4.4 Síndrome de Sjögren	6
4.4.1 Criterios de Clasificación	6
4.5 Enfermedad Periodontal	8
4.6 Relación de la IgA	10
5. MATERIALES Y MÉTODOS	12
5.1 Diseño del estudio	12
5.2 Universo de estudio	12
5.3 Tamaño de muestra	12
5.4 Criterios de selección	12
5.5 Descripción de procedimientos	13
5.5.1 Historia clínica del paciente	13
5.5.2 Cuestionario de Xerostomía	13
5.6 Evaluación clínica del paciente	14
5.6.1 Periodontograma	14
5.6.2 Índice gingival	14
5.6.3 Índice de placa	15
5.6.4 Sialometría con estimulación	16
5.6.5 Evaluación de labios, mucosa y palpación de glándulas	16
5.7 Preparación de las muestras	17
5.7.1 Obtención de las muestras	17
5.7.2 Procesamiento de las muestras	17
	VI

5.7.3 Kit ELISA	18
5.8 Análisis de datos	19
6. RESULTADOS	
6.1 Evaluación de sintomatología de xerostomía	21
6.2 Evaluación clínica de xerostomía	22
6.3 Evaluación de sialometría	23
6.4 Evaluación clínica intraoral	24
6.4.1 Índice gingival e índice de placa	24
6.4.2 Profundidad de bolsa y pérdida de inserción	25
6.5 Evaluación de IgA	27
6.5.1 Correlación de la IgA con los niveles de profundidad de bolsa y pérdida de inserción para cada grupo de SS	28
7. DISCUSIÓN	30
8. CONCLUSIÓN	33
9. ANEXOS	35
9.1 Historia clínica y Cuestionario de Xerostomía	35
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
11. RESUMEN BIOGRÁFICO	41

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura</u>	<u>Página</u>
1. Centrifugación de las muestras	19
2. Procesamiento de las muestras	20
3. Media de evaluación de sintomatología, comparación entre grupos	23
4. Evaluación clínica de Xerostomía, comparación entre grupos	24
5. Evaluación de sialometría a 3 y 5 minutos, comparación entre grupos	25
6. Media de índices gingival e índice de placa	26
7. Niveles de inserción de Síndrome de Sjögren, comparación entre grupos	28
8. Media de IgA, comparación entre grupos	29

LISTA DE TABLAS

<u>Tabla</u>		<u>Página</u>
1.	Evaluación del cuestionario de Xerostomía, comparación entre grupos	22
2.	Evaluación clínica, comparación entre grupos	23
3.	Evaluación de sialometría a 3 y 5 minutos, comparación entre grupos	25
4.	Evaluación clínica intraoral de índices periodontales	26
5.	Profundidad de bolsa y pérdida de inserción en Sjögren primario	27
6.	Profundidad de bolsa y pérdida de inserción en Sjögren secundario	27
7.	Media de IgA, comparación entre grupos	28
8.	Coeficiente de correlación de Spearman entre la IgA con la profundidad de bolsa y pérdida de inserción periodontal según la pieza tratada	29

NOMENCLATURA

ARN	Ácido Ribonucléico
AR	Artritis Reumatoide
IgA	Inmunoglobulina A
SIgA	Inmunoglobulina A Secretora
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
μl	Microlitro
ml	Mililitro
mm	Milímetro
nm	Nanómetro
SS	Síndrome de Sjögren

RESUMEN

1. El Síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica, que se presenta de 300 a 600 por cada 100 000 personas, que además de presentar múltiples manifestaciones sistémicas, también se presentan condiciones en la cavidad oral, que debido a la disminución del flujo salival se manifiestan de manera oportunista, sin embargo se presentan mecanismos de defensa mediante sistemas enzimáticos como la IgA, que mantienen la homeostasis en la cavidad oral. El **objetivo** de la presente investigación fue determinar la relación entre las cifras del complejo de inmunoglobulina IgA en saliva parotídea de pacientes de Síndrome de Sjögren primario y secundario y la severidad de la enfermedad periodontal. **Materiales y métodos:** Participaron 30 pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario, a los cuales se sometió a evaluación clínica periodontal, evaluación de sequedad oral, sialometría y se analizó la saliva total mediante ELISA para la evaluación de IgA. **Resultados:** Los resultados han mostrado que los pacientes con Síndrome de Sjögren primario presentan mayor índice de placa e índice gingival, una mayor secreción salival y menor severidad en la sintomatología de la sequedad oral, sin embargo el Síndrome de Sjögren secundario presentó mayor cantidad de IgA (0.333 ± 0.279), a diferencia del primario (0.128 ± 0.20). En el SS primario se encontró una profundidad de bolsa de 2.8 mm en dientes anteriores, 3.9 mm en premolares y 4.7 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.5 a 3.7 mm, mientras que en el SS secundario se observó una profundidad de bolsa de 2.3 mm en dientes anteriores, 3.5 mm en premolares y 4.5 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.9 a 3.5 mm. **Conclusión:** En cuanto a la evaluación

periodontal, tanto el índice de placa como el índice gingival fueron más elevados en el SS primario, en cambio los niveles de profundidad de bolsa y nivel de inserción no representan una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) para evaluar la severidad de la enfermedad periodontal con los parámetros clínicos y su relación con las cifras de IgA en el SS primario y secundario.

ABSTRACT

1. Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune disease, which occurs from 300 to 600 per 100 000 people, in addition to presenting multiple systemic manifestations, also conditions present in the oral cavity due to decreased salivary flow manifest opportunistically, however defense mechanisms are presented by enzymatic systems such as IgA, which maintain homeostasis in the oral cavity. The **aim** of this research was to determine the relationship between the numbers of complex immunoglobulin IgA in parotid gland of patients with primary and secondary Sjögren's syndrome and severity of periodontal disease saliva. **Materials and Methods:** 30 patients were participated Syndrome primary and secondary Sjogren, to which underwent clinical evaluation periodontal, oral evaluation, sialometry dryness and whole saliva was analyzed by ELISA for evaluation of IgA. **Results:** The results have shown that patients with primary Sjögren's syndrome have higher plaque index and gingival index, increased salivary secretion and less severity in the symptoms of oral dryness, however syndrome secondary Sjögren showed higher amount of IgA (0.333 ± 0.279), unlike the primary (0.128 ± 0.20). In primary Sjögren's syndrome we found an avarage of pocket deep of 2.8 mm in anterior teeth, 3.9 mm in premolar teeth and 4.7 mm in molars, with a range of loss atachment of 1.5 to 3.7 mm, mean while in secondary Sjögren síndrome we found and avarange of pocket deep of 2.3 mm in anterior teeth, 3.5 mm in premolar teeth and 4.5 in molars, with a range of loss attachment of 1.9 to 3.5 mm. **Conclusion:** Regarding the

periodontal evaluation both plaque index and the gingival index were higher in primary SS, instead levels pocket depth and attachment level does not represent a statistically significant difference ($p<0.05$) to assess the severity of periodontal disease with clinical parameters and their relationship with the primary and secondary Sjögren

2. INTRODUCCIÓN

Síndrome de Sjögren es una patología autoinmune crónica, la cual presenta ciertas alteraciones en la cavidad oral, principalmente la xerostomía y xeroftalmia. La enfermedad periodontal se define una inflamación crónica causada por diferentes factores locales y bacterias en conjunto con el síndrome de Sjögren podrían tener un impacto y afectar o acelerar la severidad de ambas enfermedades si no son controladas o si se desconoce la presencia de alguna de ellas.

Actualmente existen técnicas de diagnóstico no invasivo del SS por medio de biomarcadores, los cuales son sustancias encontradas en fluidos biológicos tales como la saliva, la cual es ventajosa por su facilidad de colección, además de contener elementos que reflejan el estado de salud sistémico y local de los pacientes.

La IgA es un biomarcador esencial para la defensa local de la boca y su secreción depende de la salud general del organismo y su inmunidad, sin embargo existe poca información sobre el papel de IgA salival en el desarrollo de gingivitis y periodontitis; con la oportunidad de relacionar el nivel de IgA en saliva parotídea de los pacientes con Síndrome de Sjögren y asociarlo al grado de severidad de la enfermedad periodontal que presente con el uso de una buena fisioterapia, controles de placa e indicarle un programa de mantenimiento o de seguimiento para poder controlar el progreso de la enfermedad y prevenir la severidad.

2. HIPÓTESIS

Cifras disminuidas del complejo de inmunoglobulinas IgA en pacientes con Síndrome de Sjögren se asocian con enfermedad periodontal severa.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existe relación entre las cifras del complejo de inmunoglobulina IgA en saliva parotídea de pacientes de Síndrome de Sjögren primario y secundario y la severidad de la enfermedad periodontal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Medir la profundidad de bolsa, el nivel de inserción, el índice gingival y el índice de placa de pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario.
2. Evaluar el complejo de inmunoglobulina IgA en saliva parotídea de pacientes de Síndrome de Sjögren primario y secundario.
3. Comparar el complejo de inmunoglobulina IgA en los grupos de estudio y establecer su relación con la severidad de enfermedad periodontal.

4. ANTECEDENTES

4.1 IgA

Inmunoglobulina A secretora (SIgA) es la inmunoglobulina dominante en secreciones externas y también en la saliva mixta. A menudo se caracteriza como un componente del sistema inmune "primera línea de defensa" contra los microorganismos patógenos. Promueve la restricción a la adhesión microbiana y estos anticuerpos reaccionan a la formación de biofilm dental y por lo tanto interfiere en la defensa de patologías orales relacionadas a la acumulación de placa como la enfermedad periodontal (Biesbrock *et al.*, 1991; Bokor, 2004; Dodds *et al.*, 2005; Malamud, 2006).

La IgA estructuralmente se caracteriza por existir en forma polimérica, dos monómeros unidos por una cadena polipeptídica, a los cuales, en las secreciones y fluidos, se adiciona el denominado Componente Secretor, sintetizado por células epiteliales: el complejo Inmunoglobulina A – Componente Secretor es integrado en el fragmento baso lateral de la superficie de la célula epitelial y es liberado en la porción apical de las células en la superficie epitelial (Brandtzaeg, 1995; Ahl *et al.*, 1991).

IgA es un biomarcador esencial para la defensa local de la boca. Su secreción depende de la salud general del organismo y su inmunidad. Por otro lado, el rico potencial antígeno oral es también un estímulo para los anticuerpos IgA (Brandtzaeg, 2007; Brandtzaeg, 1995; Bruce *et al.*, 1989).

La deficiencia selectiva de IgAs se ha asociado con un incremento de manifestaciones atópicas y autoinmunes así como también con una mayor susceptibilidad a infecciones (Marcotte *et al.*, 1998).

4.2 Biomarcadores

Los biomarcadores o marcadores biológicos, son sustancias que indican un estado biológico sea bioquímicos, fisiológicos o morfológicos. Es decir son unos indicadores que pueden medirse objetivamente, el cual nos indicaría que un proceso biológico es normal o patológico (Herenia *et al.*, 2002).

El uso de la saliva como muestra para diagnóstico es un método no invasivo costo-efectivo que puede favorecer la realización de exámenes genéticos en zonas de difícil acceso (Huang, 2004). La implementación del diagnóstico por saliva requiere innovaciones técnicas para estabilización y detección de los compuestos a estudiar en la compleja muestra molecular que es la saliva. La saliva está compuesta por las secreciones de las glándulas parótida, submandibular y sublingual. Las funciones incluyen digestión, lubricación, formación del bolo digestivo, facilitación de la degustación y funciones inmunológicas mediadas por la secreción de péptidos antimicrobianos e inmunoglobulinas (Pedersen *et al.*, 2002). Existen además en ella, cientos de proteínas, transcriptos, ARN mensajero, microARN y metabolitos, que en dependencia de sus concentraciones se relacionan con enfermedades sistémicas (Denny *et al.*, 2006).

4.3 Saliva

La saliva como fluido es un compuesto de las secreciones de las glándulas principales parótida, submandibular y sublingual, las secreciones de las numerosas

glándulas salivales menores ubicado en el paladar, bucal, labial y la mucosa, el fluido crevicular, y los líquidos resultantes de la mucosa (Amerongen *et al.*, 2002).

Se establece que el volumen total de saliva producida en 24 horas es de 1000ml a 1500ml, aproximadamente, en condiciones normales (Humphrey *et al.*, 2001).

La saliva es un líquido fluido, que contiene 99% de agua y 1% de sólidos disueltos, los sólidos pueden ser diferenciados en tres grupos: componentes orgánicos proteicos, los no proteicos y los componentes inorgánicos o electrolitos (Wilmarth *et al.*, 2004).

Entre los componentes orgánicos se encuentran carbohidratos, lípidos, aminoácidos, inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG), proteínas ricas en prolina, glicoproteínas, mucinas, esteroides, histaminas, urea, ácido úrico, lactato y algunas enzimas, tales como alfa amilasas, peroxidasas salivales y anhidrasas carbónicas (Hofman, 2001).

4.4 Síndrome de Sjögren

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune, crónica, inflamatoria que se caracteriza por infiltración de las glándulas exocrinas por linfocitos y células plasmáticas (Olate *et al.*, 2014). Los síntomas clínicos principales y las complicaciones están relacionados con la destrucción de las glándulas y la sequedad de las mucosas. Los síntomas típicos son la keratoconjuntivitis por disminución de la secreción lacrimal, la xerostomía por disminución de la secreción de saliva y la sequedad vaginal (Kittridge, *et. al* 2011).

4.4.1 Criterios De Clasificación para el Síndrome de Sjögren (Najera *et al.*, 1997)

Síntomas oculares: una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

¿Usted ha tenido molestias diarias y persistentes por ojos secos por más de 3 meses?

¿Usted tiene sensación recurrente de arena o grava en los ojos?

¿Usted usa sustitutos de lágrimas más de 3 veces al día?

Síntomas orales: una respuesta positiva en al menos una de las siguientes preguntas:

¿Ha tenido una sensación diaria de boca seca por más de 3 meses?

¿Ha tenido recurrentemente o persistentemente las glándulas salivales inflamadas durante la adultez?

¿Usted toma líquidos frecuentemente para ayudarle a tragar alimentos secos?

Signos oculares - esto es, evidencia objetiva de involucramiento ocular definido como un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes:

Examen Schirmer I, realizado sin anestesia (≤ 5 mm en 5 minutos)

Resultado Rose Bengal o alguna otra puntuación de tinte ocular (≥ 4 de acuerdo al sistema de puntuación de von Bijsterveld's)

Histopatología: En glándulas salivales menores (obtenidas por medio de la apariencia normal de la mucosa) sialoadenitis linfocítica focal, evaluada por un experto en histopatología, con un resultado de ≥ 1 , definido como un número de focos linfocíticos (los cuales tienen una apariencia normal de acinos mucosos y contienen más de 50 linfocitos) por 4 mm^2 de tejido glandular.

Involucración de glándula salival: evidencia objetiva de involucración de glándula salival definido por un resultado positivo de al menos uno de los siguientes exámenes diagnósticos:

Flujo salival total sin estimulación (≤ 1.5 ml en 15 minutos)

Sialografía parótida mostrando la presencia de sialectasias difusas (patrón cavitario o destructivo), sin evidencia de una obstrucción de los conductos mayores.

Gammagrafía salival mostrando retardo en la captación, reducción de la concentración y/o retraso de la excreción trazadora.

Autoanticuerpos: presencia en suero de los siguientes autoanticuerpos:

Anticuerpos a Ro(SSA) o La(SSB) antígenos, o ambos.

El SS se divide en SS Primario o no asociado con la presencia de otra enfermedad inmunológica y en SS Secundario que se asocia con la presencia de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide (AR), lupus, esclerodermia, miositis, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica, crioglobulinemia, vasculitis y tiroiditis (Moutsopoulos, 1994; Najera *et al.*, 1997; Mathews *et al.*, 2008).

4.5 Enfermedad Periodontal

Las características clínicas primarias de la periodontitis incluyen la pérdida de inserción clínica, pérdida ósea alveolar, bolsas periodontales e inflamación gingival. Además, la recesión de la encía, el sangrado de la encía después de la aplicación de presión, movilidad aumentada, migración, y/o exfoliación dental (Flemmig, 1999).

La periodontitis crónica es la forma más común de periodontitis (Armitage, 1999), tiene mayor prevalencia en adultos mayores de 35 años (Flemmig, 1999), pero

puede ocurrir en niños y adolescentes; el aumento de la destrucción es consistente con la presencia de factores locales; el cálculo subgingival es un hallazgo frecuente; se asocia a un patrón microbiano variable; índice de progresión de lento a moderado, pero puede haber progresión rápida; se puede clasificar de acuerdo a su extensión y severidad; se puede asociar con factores locales predisponentes; se pueden asociar con enfermedades sistémicas, con tabaquismo y con estrés emocional(Lindhe *et al.*, 1999).

Se clasifica según el número de sitios afectados (Lindhe *et al.*, 1999):

- Localizada: si menos del 30% de los sitios están afectados.
- Generalizada: si más del 30% de los sitios están afectados.

Clasificación de Periodontitis Crónica de acuerdo a su gravedad (Lindhe *et al.*, 1999):

- Leve: 1 a 2 mm de pérdida de inserción clínica.
- Moderada: 3 a 4 mm de pérdida de inserción clínica.
- Avanzada: ≥ 5 mm

La periodontitis crónica se inicia y sostiene por placa bacteriana, pero los mecanismos de defensa desempeñan una labor integral en su patogénesis (Vitali *et al.*, 2002).

El complejo de microorganismos que comprende *P. gingivalis*, *T. forsythia* y *T. denticola* y el complejo de *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *P. micros*, *F. nuc vincentii*, *F. Nucleatum*, *F. nuc polymorphum* y *F. periodonticum* se pueden detectar con más frecuencia, en mayores proporciones en pacientes con periodontitis, que en pacientes periodontalmente sanos (Kumar *et al.*, 2003, reflejándose en sangrado al sondeo que es un indicador de inflamación gingival. Éstas especies se ven beneficiadas por la

inflamación por el aumento en líquido crevicular de donde obtienen productos que favorecen su crecimiento como productos de degradación de otras especies (Socransky, 2005).

4.6 Relación periodontal de la IgA en pacientes con Síndrome de Sjögren

Existe poca información sobre el papel de IgA salival en el desarrollo de gingivitis y periodontitis. Es difícil saber cómo la IgA salival podría controlar la placa subgingival, ya que los anticuerpos de la IgA secretora no penetran surco crevicular o la bolsa periodontal. Es posible que los anticuerpos IgA salivares, mediante la modulación de la acumulación de la placa supragingival, controlen la formación y la composición de la placa subgingival y su potencial para causar la enfermedad (Wilton *et al.*, 1999)

IgA salival podría prevenir periodontopatógenos potenciales que habitan en la lengua de colonizar el surco crevicular. Se podría limitar la propagación de la enfermedad mediante la prevención de la transmisión de bacterias sitios de sitios infectados a sitios gingivales sanos (Lindstrom, Folke, 1998; Orstavik, *et al.*, 1975; Sandholm *et al.*, 1984).

Estudios anteriores han informado de correlaciones positivas (Güven *et al.*, 1982; Hägewald *et al.*, 1996; Harding *et al.*, 1980; Lindstrom, Folke, 1998; Orstavik, *et al.*, 1975; Sandholm *et al.*, 1984) o no correlación (Chandler *et al.*, 1994; Grahn *et al.*, 1988; Markkanen *et al.*, 1986; Saxen *et al.*, 1990; Schenck *et al.*, 1993) entre los niveles de IgA salival totales y la enfermedad periodontal.

El aumento de la liberación de IgA en suero debido a un aumento de la permeabilidad del epitelio crevicular durante la inflamación gingival puede contribuir al aumento de los niveles de IgA en la saliva total observado (Güven *et al.*, 1982; Lindstrom, Folke, 1998; Ranney *et al.*, 1981). Sin embargo, niveles altos de IgA saliva (SIgA) se han observado en saliva parotídea en pacientes con inflamación gingival. Estudios sugieren que el incremento de carga antigénica de la placa dental induce una respuesta de la SIgA. En contraste, no se encontró una correlación directa entre la concentración total de SIgA y la acumulación de placa (Jalil *et al.*, 1992; Rudney *et al.*, 1991; Simonsson *et al.*, 1999).

La enfermedad periodontal es una enfermedad multifactorial. En los estudios que han intentado correlacionar los niveles SIgA con caries o enfermedades periodontales, otros factores como la dieta, la higiene bucal, el origen étnico, las enfermedades, los medicamentos, el tabaco, el ciclo menstrual, o tasa de flujo salival a menudo no se controlan (Rudney *et al.*, 1995).

El nivel de IgA salival está inversamente correlacionada con la tasa de flujo salival. El flujo salival sólo se ha correlacionado negativamente con el nivel S. mutans y experiencia de caries (Percival *et al.*, 1994).

Sólo pocos estudios humanos sobre la IgA salival y los microorganismos periodontopatógenos están disponibles (Schenck *et al.*, 1993; Hägewald *et al.*, 2000). Es aún poco conocido como estos anticuerpos se relacionan con la progresión y la cesación de la enfermedad periodontal.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es comparativo y experimental, prospectivo.

5.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Se obtendrán pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario previamente diagnosticados por el departamento de Reumatología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, a través de observaciones clínicas y de laboratorio que incluyeron la evaluación de la función de las glándulas salivales y lagrimales y exámenes de sangre para determinar la presencia de los anticuerpos antinucleares SS-A (Ro) y SS-B (La).

5.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Por las condiciones de la variable a evaluar del tipo cuantitativa en cada uno de los grupos de estudio, donde además, se trata de una población infinita se estima el tamaño de la muestra con la aplicación de la fórmula cuantitativa, obteniendo un número de muestra de 30.

5.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

En el estudio fueron incluidos pacientes con Síndrome de Sjögren primario y secundario, de un género u otro, con un rango de edad de 40 a 80 años. Fueron excluidos aquellos pacientes que pudieran tener otro factor que involucre hiposalivación, que modifique el resultado final como: pacientes con anterior tratamiento de radiación en cabeza y cuello, pacientes con infección de Hepatitis C, pacientes que presenten Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), pacientes con un Linfoma pre-existente, pacientes con Sarcoidosis, pacientes con alguna enfermedad de injerto contra huésped, pacientes en tratamiento drogas anticolinérgicas y parasimpaticomiméticas (desde un tiempo menor que 4 veces la vida media de la droga).

5.5 DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

5.5.1 Historia clínica del paciente

Se registraron los datos personales de los pacientes los cuales incluían: nombre completo, edad, genero, ocupación dirección, teléfono.

Las enfermedades sistémicas que los pacientes presentaban fueron registradas, así como el tiempo de evolución de la enfermedad, tipos de tratamientos administrados y si estaban controladas por algún especialista.

Se realizó una historia de medicamentos para conocer la fecha de inicio de administración, dosis diaria si actualmente lo utiliza o la fecha de suspensión.

5.5.2 Cuestionario de Xerostomía

A los pacientes se les aplico un cuestionario que consistía en 10 preguntas la información obtenida se evaluó en una escala del 0 al 10 en donde cero significo una menor sintomatología y 10 una mayor.

Cuestionario:

1. Experimenta dificultad al hablar debido a la resequedad de su boca
2. Presenta dificultad para pasar los alimentos de consistencia solida o seca
3. Siente que no tienen sabor sus comidas
4. Tiene sensación de ardor y quemazón en la lengua
5. Siente sus labios secos
6. Ha tenido glándulas salivales inflamadas en la adultez

7. Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos
8. Acostumbra respirar por su boca
9. Siente sus ojos secos
10. Siente su garganta seca

5.6 Evaluación clínica del paciente

El examen periodontal de todos los pacientes se realizará por un solo examinador. El examen incluirá la evaluación periodontal mediante un sondeo periodontal, la evaluación del índice de placa e índice gingival.

5.6.1 Periodontograma

Se realizó un registro de las piezas presentes en la boca del paciente después se tomó la medida de la profundidad de bolsa periodontal y niveles de inserción en el área mesial, medial y distal de cada una de las piezas por el área vestibular y lingual mediante una sonda periodontal North Carolina con una calibración de 15 mm.

5.6.2 Índice gingival

De acuerdo a el índice gingival modificado de Løe se evaluarán las 4 zonas de la encía en relación con el diente: vestibular, lingual, mesial y distal de todas las piezas dentarias, tomando en cuenta las siguientes normas:

0. Encía normal
1. Ligera inflamación y cambio de coloración, sin sangrado al sondeo.
2. Inflamación moderada, enrojecimiento y sangrado al sondeo.
3. Inflamación marcada, edema, ulceración, tendencia a hemorragia espontánea.

Se examinaron las piezas que se muestran a continuación, en caso de ausencia de la pieza se sustituía por otra:

- Primer Molar superior derecho, sustituible por el Segundo Molar
- Incisivo lateral superior derecho, sustituible por el Incisivo Central
- Primer Premolar superior izquierdo, sustituible por el Segundo Premolar
- Primer Molar inferior izquierdo, sustituible por el Segundo Molar
- Incisivo lateral inferior izquierdo, sustituible por el Incisivo Central
- Primer Premolar inferior derecho, sustituible por el Segundo Premolar

El puntaje que se obtuvo en cada diente se sumó y se dividió entre el total de dientes examinados para obtener el valor el IG de cada individuo.

5.6.3 Índice de placa

Se tomó como referencia los índices de placa Quigley- Hein modificado por Turesky, la medición se enfocó sobre el tercio gingival de la superficie dentaria, dando puntaje según el caso:

0. Ausencia de placa.
1. Zonas independientes de placa en el margen cervical del diente
2. Banda delgada continua de placa en el margen cervical
3. Banda de placa mayor a 1 mm de ancho, que cubre menos de una tercera parte de la corona.
4. La placa cubre por lo menos un tercio pero no más de dos terceras partes de la corona.
5. La placa cubre dos tercios o más de la corona.

5.6.4 Sialometría con estimulación

Durante la obtención de las muestras de saliva parotídea (ver punto 5.3.2) se estimuló su salida mediante ácido cítrico al 2% colocado en el dorso de la lengua en intervalos de 30 segundos por 10 minutos.

5.6.5 Evaluación de labios, mucosa y palpación de glándulas.

Se evaluaron las condiciones clínicas de los pacientes de la siguiente manera dando una puntuación de las condiciones encontradas:

1.-Sequedad de labios:

- Normal: Resequedad y agrietamiento de las comisuras labiales o los bordes del bermellón de los labios
- Sequedad del bermellón.
- Presencia de queilitis angular.

2.-Sequedad de la mucosa bucal:

- Normal.
- Aspecto reseco pero sin adherirse el abate lenguas a la mucosa.
- Aspecto reseco y el abate lenguas se adhiere a la mucosa.
- Aspecto reseco, adherencia del abate lenguas a la mucosa y uno o ambas desembocaduras de los conductos de Stenon no son visibles clínicamente.

3.-Palpación de las glándulas salivales mayores:

- Ausencia de cualquier síntoma
- Presencia de uno o más síntomas

5.7 Preparación de las muestras

Previo a la colocación de las muestras de saliva los tubos de eppendorf fueron pesados en la balanza analítica y esterilizados en el autoclave a 256°C por 15 minutos.

5.7.1 Obtención de las muestras

Se recolectaron 30 muestras de saliva. 20 muestras de pacientes con Síndrome de Sjögren divididos en grupos de primario y secundario y 10 muestras del grupo control con pacientes sanos. Para recolectar la saliva total se le pidió al paciente que acumulara su saliva durante 3 minutos y después la colocara en un microtubo mediante un embudo de vidrio. Las muestras se recolectaron en tubos de eppendorf de plástico.

5.7.2 Procesamiento de las muestras

Las muestras de saliva parotídea tomadas fueron procesadas mediante la prueba de laboratorio Elisa Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay la cual es una prueba que usan complejos antígenos: anticuerpo también conocido como inmunocomplejos para medir la presencia de un analito en específico.

Durante el tiempo de obtención de muestras, las recolectadas se centrifugaban a 1400 rpm por 3 minutos y se conservaban en el congelador a -80 grados en el laboratorio de Biología Molecular de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma de Nuevo León.



a)

Figura 1. Centrifugación de las muestras. a)Centrifugación de las muestras.

5.7.3 Kit Elisa

- 1.- Realizar las disoluciones previas del sample buffer y del washing buffer.
- 2.- Diluir las muestras con el sample buffer 1:100
- 3.- Colocar en los posillos los calibradores A, B, C, D, E, F, controles positivos, controles negativos y las disoluciones de las muestras (todo por duplicado).
- 4.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C.
- 5.- Lavar los posillos con 300 ul de washing buffer 3 veces.
- 6.- Colocar 10ul del conjugado (IgA) a cada posillo.
- 7.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C.
- 8.- Lavar los posillos con 300 ul de washing buffer 3 veces.
- 9.- Colocar 10 ul del substrato TMB en cada posillo.
- 10.- Incubar la placa por 30 minutos a 20-32°C, proteger la placa de luz.
11. Colocar 10ul de la solución de stop en cada posillo en el mismo orden con el que se colocó el substrato.
- 12.- Incubar por 5 minutos.
- 13.- Agitar la placa cuidadosamente 5 segundos.
- 14.- Leer la absorbancia a 450 nm.

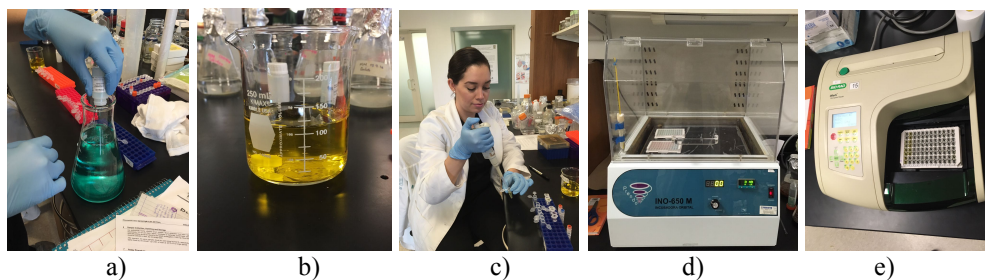


Figura 2. Procesamiento de las muestras. a) Preparación del buffer de lavado. b) Buffer de muestras. c) Preparación de buffer. d) Incubación de las muestras. e) Análisis de ELISA.

5.8 Análisis de datos

La muestra estuvo conformada por las piezas que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el procedimiento, fueron clasificados en diferentes grupos (Grupo control, Grupo experimental con Síndrome de Sjögren primario y grupo experimental con Síndrome de Sjögren secundario) y fueron observados para realizar el registro de recolección de datos.

El modelo de análisis de datos que se aplicó al presente estudio consistió en un análisis de varianza (ANOVA) en caso de que éstas correspondan a una distribución normal, lo cual se verá reflejado hasta que se cuente con los datos para realizar las pruebas pertinentes.

La prueba consiste en obtener el promedio y las varianzas de la saliva parotídea de cada uno de los grupos y confrontarlos entre sí, evidenciando si existiera diferencia, estadísticamente significativa, entre las varianzas de los grupos experimentales.

Otra de las pruebas utilizadas para realizar inferencias en los resultados consiste en la aplicación de pruebas HSD de Tukey para identificar los grupos específicos que muestren resultados significativos entre ellos.

Todas las pruebas aplicadas al presente proyecto serán realizadas considerando un nivel de confiabilidad de 95% ($1-\alpha$: 0.95)

En caso de que los datos muestren evidencia de libre distribución se determinó la aplicación de una prueba de análisis de varianza de Kruskal-Wallis para realizar la comparación de los grupos de estudio, esta prueba también será determinada considerando un nivel de confiabilidad de 95% ($1-\alpha$: 0.95).

Coeficiente de correlación

La presente prueba mide si existe dependencia, y en su caso la magnitud de la misma, entre dos variables de tipo cuantitativas, para este caso estarán definidas como la saliva parotídea con respecto al índice de placa, profundidad de bolsa, nivel de inserción e índice gingival.

6. RESULTADOS

6.1 Evaluación de sintomatología de Xerostomía

Los resultados del cuestionario de Xerostomía fueron evaluados en ambos grupos, donde se dió una escala del 0 al 10, siendo el 0 el valor mínimo y el 10 el valor máximo. Entre ambos grupos no se encontró diferencia significativa en cada uno de los aspectos evaluados, donde los que presentaron mayor valor en ambos grupos fue la sintomatología de labios secos (SS primario 3.7 ± 3.4 , SS secundario 5.6 ± 1.43), ojos secos (SS primario 6.7 ± 2.91 , SS secundario 6.9 ± 1.20) y garganta seca (SS primario 4.1 ± 3.73 , SS secundario 7.4 ± 1.58) (Tabla 1, Figura 4).

Item	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Experimenta dificultad al hablar debido a la resequead de su boca	1.6	2.63	1.6	1.96	0.5000
Presenta dificultad para pasar alimentos de consistencia solida o seca	2.9	2.42	2.5	2.01	0.3464
Siente que no tienen sabor sus comidas	2.2	3.68	2.3	0.67	0.4668
Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua	1.8	3.16	1.5	0.97	0.3886
Siente sus labios secos	3.7	3.40	5.6	1.43	0.0604
Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez	1.2	2.90	1.3	1.64	0.4627
Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos	2.3	3.89	4.1	3.03	0.1318
Acostumbra respirar por su boca	0.9	1.66	3.1	2.28	0.0120
Siente sus ojos secos	6.7	2.91	6.9	1.20	0.4214
Siente seca su garganta	4.1	3.73	7.4	1.58	0.0094

Tabla 1. Evaluación del cuestionario de Xerostomía, comparación entre grupos.

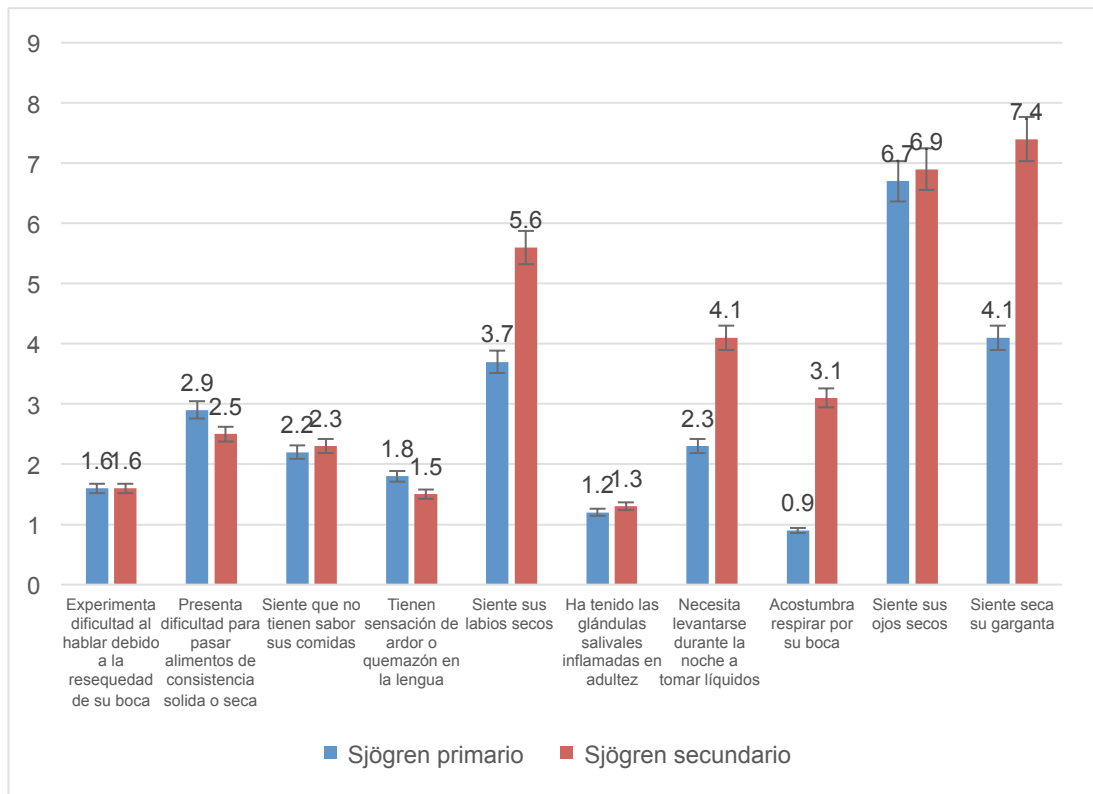


Figura 3. Media de evaluación de sintomatología, comparación entre grupos.

6.2 Evaluación clínica de xerostomía

En la evaluación clínica de xerostomía se tomaron en cuenta tres medidas: sequedad de labios, de mucosas y la sintomatología durante la palpación de glándulas salivales mayores, donde se dió una escala del 0 al 3. Los resultados han mostrado que la sequedad de labios se encontró nula en un 60% de los pacientes con SS primario, mientras que el 60% de los pacientes presentó un grado 2 de sequedad en el SS secundario. En la inspección de la sequedad de la mucosa, el 60% de los pacientes con SS primario presentó un grado 0, mientras que un 50% del SS secundario presentó un grado 2 de sequedad. Durante la palpación de glándulas salivales el 100% del SS primario no presentó sintomatología, mientras que un 60% de SS secundario presentó un grado 1 de molestia (Tabla 2, Figura 5).

		Sequedad de labios	Sequedad de la mucosa	Palpación de las glándulas
Sjögren primario	0	60.0%	60.0%	100.0%
	1	30.0%	40.0%	0.0%

	2	10.0%	0.0%	0.0%
	3	0.0%	0.0%	0.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%
Sjögren secundario	0	0.0%	10.0%	40.0%
	1	30.0%	30%	60.0%
	2	60.0%	50.0%	0.0%
	3	10.0%	10.0%	0.0%
	Total	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 2. Evaluación clínica, comparación entre grupos.

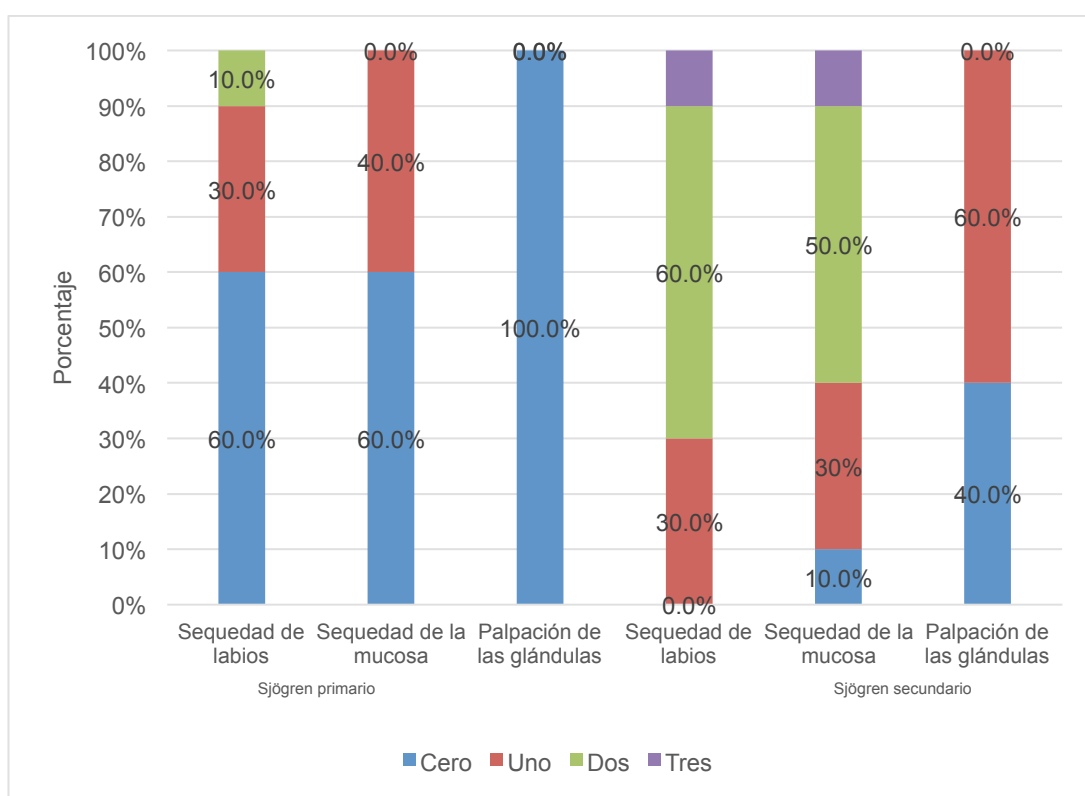


Figura 4. Evaluación clínica de Xerostomía, comparación entre grupos.

6.3 Evaluación de Sialometría

La sialometría fue tomada a los 3 y 5 minutos con las tiras de Schirmer, donde se mostró que en el Síndrome de Sjögren primario a los 3 minutos se encontró en 17.8 ± 15.55 y a los 5 minutos a 14.5 ± 13.17 , mientras que en el Síndrome de Sjögren secundario se mostró un valor de 30.7 ± 4.14 a los 3 minutos y de 26.9 ± 4.15 a los 5

minutos, reflejando una mayor sequedad oral en el SS secundario (Tabla 3, Figura 6).

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
3 min	17.8	15.55	30.7	4.14	0.0104
5 min	14.5	13.17	26.9	4.15	0.0054
Valor p	0.1184		0.0001		

Tabla 3. Evaluación de sialometría a 3 y 5 minutos, comparación entre grupos.

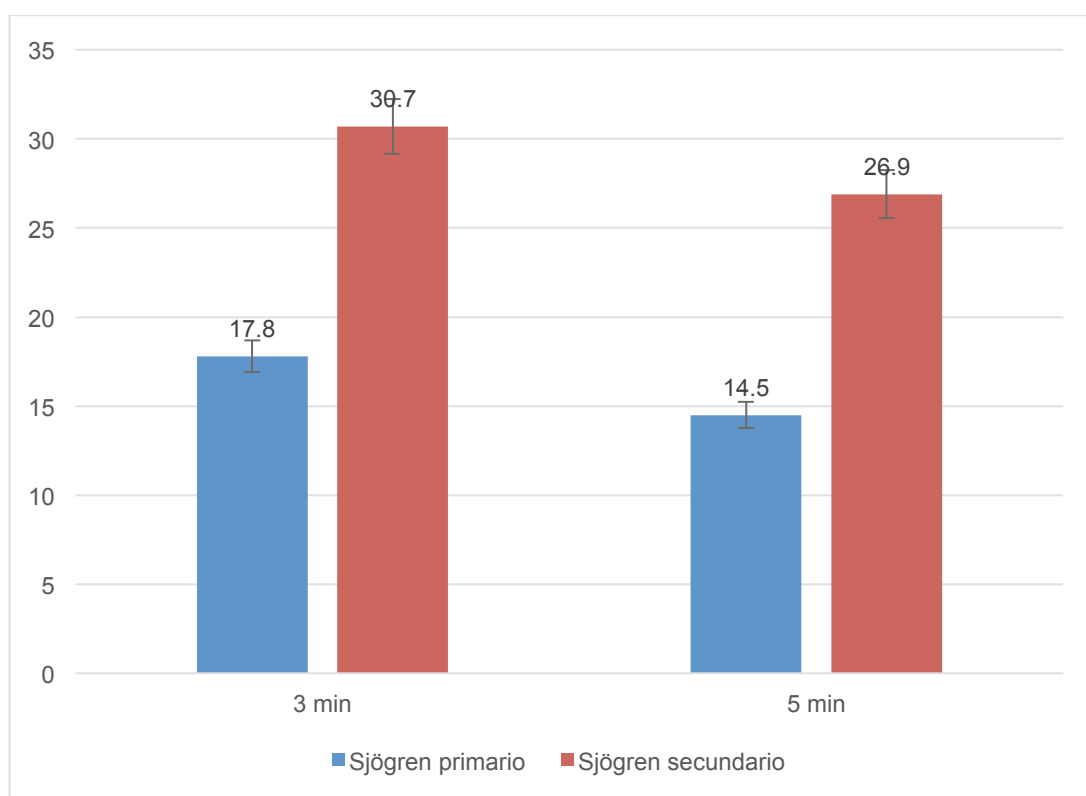


Figura 5. Evaluación de sialometría a 3 y 5 minutos, comparación entre grupos.

6.4 Evaluación clínica intraoral

6.4.1 Índice gingival e índice de placa

El índice gingival en el SS primario se encontró con valor de 2.41 ± 0.2608 , mientras que en SS secundario fue de 1.48 ± 0.3994 , mientras que el índice de placa se encontró con un valor de 3.53 ± 0.5954 en el SS primario y 1.62 ± 0.3795 en el SS

secundario, reflejando un mayor índice de placa en el SS primario, reflejando un mayor índice gingival (Tabla 4, Figura 7).

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
Índice gingival	2.41	0.2608	1.48	0.3994	0.0001
Índice de placa	3.53	0.5954	1.62	0.3795	0.0001

Tabla 4. Evaluación clínica intraoral de índices periodontales.

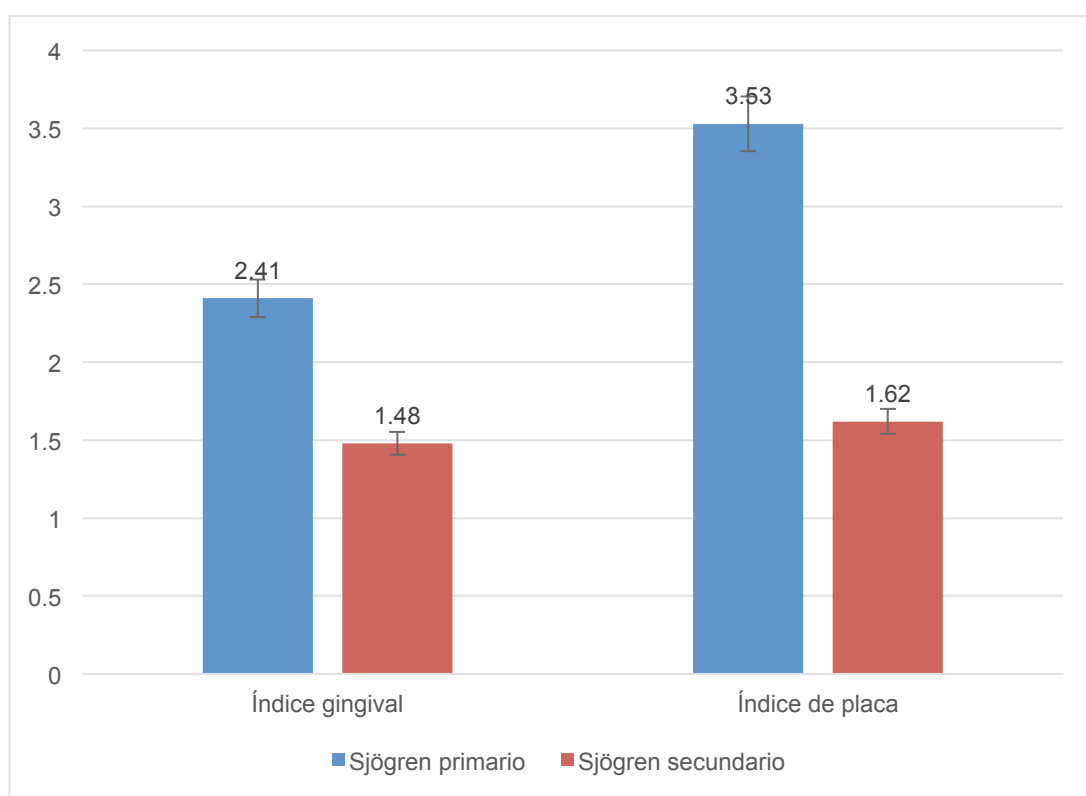


Figura 6. Media de índices gingival e índice de placa

6.4.2 Profundidad de bolsa y pérdida de inserción

En el SS primario se encontró una profundidad de bolsa de 2.8 mm en dientes anteriores, 3.9 mm en premolares y 4.7 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.5 a 3.7 mm (Tabla 5), mientras que en el SS secundario se observó una profundidad de bolsa de 2.3 mm en dientes anteriores, 3.5 mm en premolares y

4.5 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.9 a 3.5 mm (Tabla 6, Figura 8).

		Media	Mediana	DE	Var	Min	Max	Rango	IC 95%	
anteriores	profundidad de Bolsa	2.8	3	0.42	0.18	2	3	1	2.54	3.06
	pérdida de inserción	1.5	1.5	0.53	0.28	1	2	1	1.17	1.83
premolares	profundidad de Bolsa	3.9	4	0.32	0.10	3	4	1	3.70	4.10
	pérdida de inserción	3.0	3	0.67	0.44	2	4	2	2.59	3.41
molares	profundidad de Bolsa	4.7	5	2.44	0.27	4	5	1	3.15	6.18
	pérdida de inserción	3.7	4	1.93	0.27	3	4	1	2.47	4.87

Tabla 5. Profundidad de bolsa y pérdida de inserción en Sjögren primario

		Media	Mediana	DE	Var	Min	Max	Rango	IC 95%	
anteriores	profundidad de Bolsa	2.3	2	0.48	0.23	2	3	1	2.00	2.60
	pérdida de inserción	1.9	2	0.74	0.54	1	3	2	1.44	2.36
premolares	profundidad de Bolsa	3.5	3.5	1.55	0.29	3	4	1	2.54	4.46
	pérdida de inserción	3.3	3	1.43	0.21	3	4	1	2.36	4.14
molares	profundidad de Bolsa	4.5	4.5	1.96	0.29	4	5	1	3.29	5.71
	pérdida de inserción	3.5	3.5	1.55	0.29	3	4	1	2.54	4.46

Tabla 6. Profundidad de bolsa y pérdida de inserción en Sjögren secundario

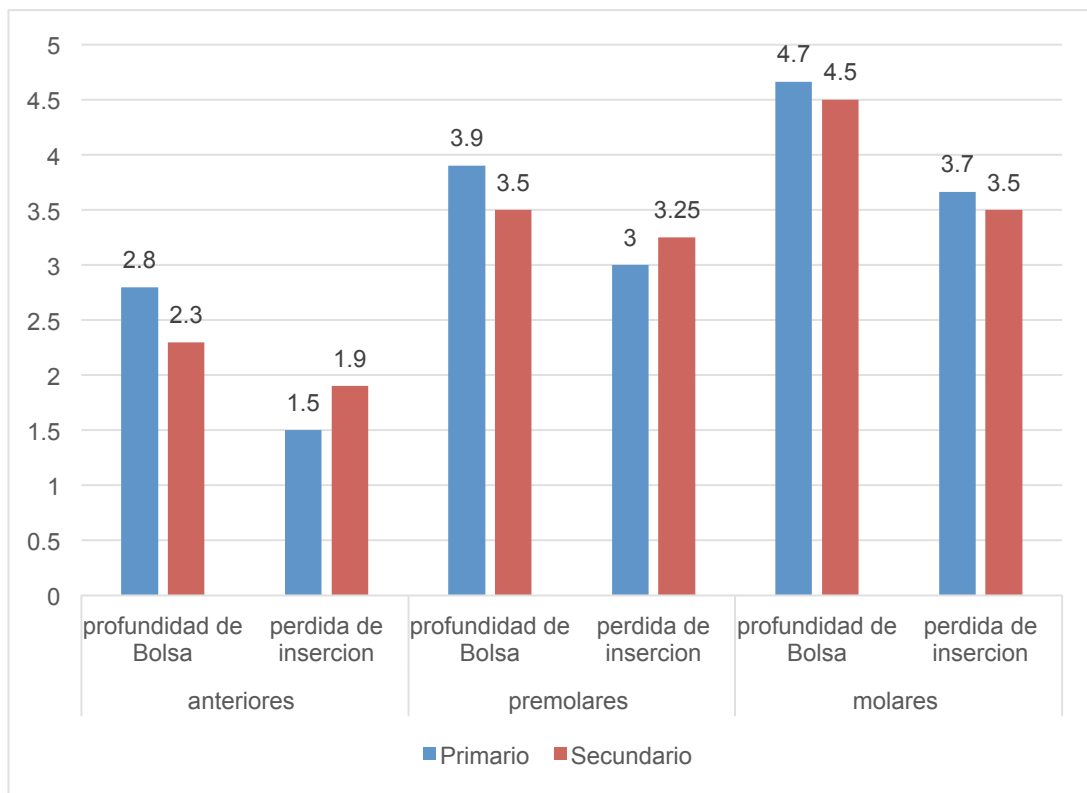


Figura 7. Niveles de inserción en Síndrome de Sjögren, comparación entre grupos

6.5 Evaluación de IgA

Los resultados reflejados de la obtención y el procesamiento de muestras mediante el kit ELISA, han mostrado un promedio de IgA de 0.128 ± 0.20 en el SS primario y una media de 0.333 ± 0.279 para el SS secundario (Tabla 5, Figura 9).

	Sjögren primario		Sjögren secundario		Valor p
	Media	DE	Media	DE	
IgA	0.128	0.020	0.333	0.279	0.1952

Tabla 7. Media de IgA, comparación entre grupos.

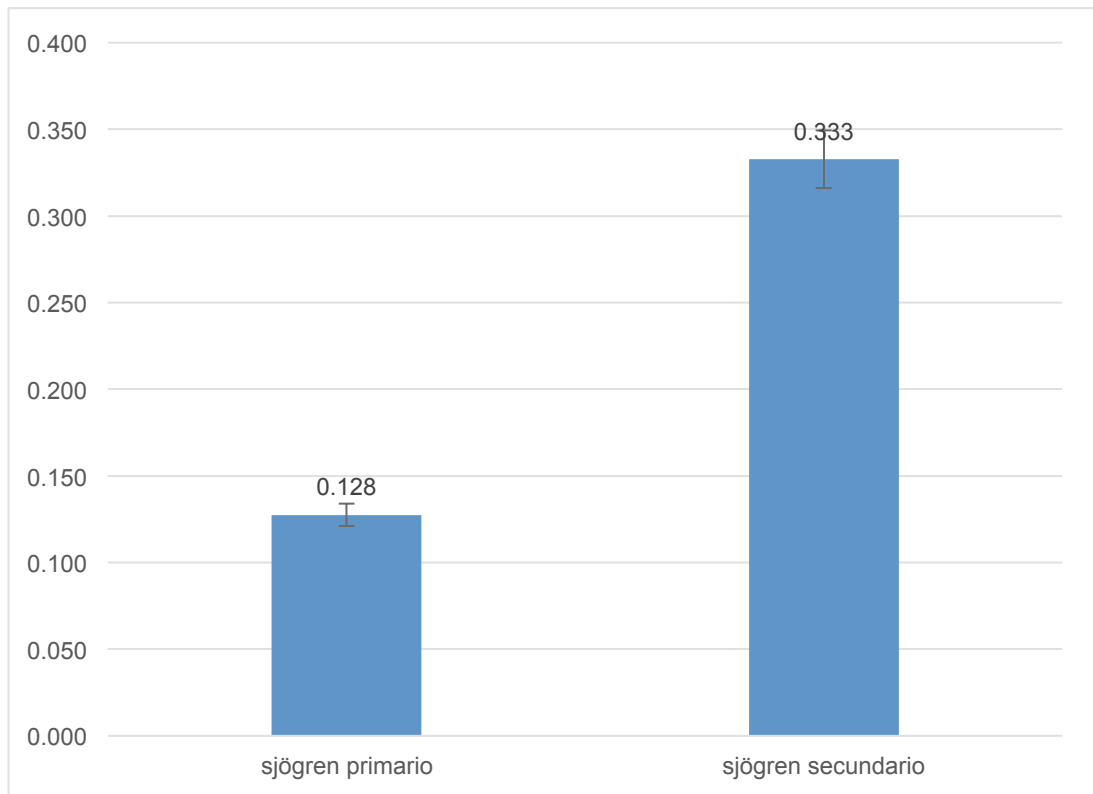


Figura 8. Media de IgA, comparación entre grupos.

6.5.1 Correlación de IgA con profundidad de bolsa y nivel de inserción.

En cuanto a la correlación de los datos de niveles de IgA con los parámetros clínicos de profundidad de bolsa y nivel de pérdida de inserción no se encontró correlación ni en el grupo de S. Primario ni en el de S. Secundario ($p < 0.05$)

Coefficiente de correlación de Spearman entre la IgA con la profundidad de bolsa y pérdida de inserción periodontal según la pieza tratada, Octubre de 2016

Piezas	Variable	Síndrome de Sjögren	
		Primario	Secundario
Anteriores	Profundidad de Bolsa	C. Correlación	.174
		Valor p	-.114
	Pérdida de Inserción	C. Correlación	.631
		Valor p	.754
Premolares	Profundidad de Bolsa	C. Correlación	-.035
		Valor p	-.013
	Pérdida de Inserción	C. Correlación	.924
		Valor p	.971
Premolares	Profundidad de Bolsa	C. Correlación	.174
			.218

		Valor p	.631	.604
	Pérdida de Inserción	C. Correlación	.000	.252
		Valor p	1.000	.547
	Profundidad de Bolsa	C. Correlación	-.207	-.546
		Valor p	.694	.162
Molares	Pérdida de Inserción	C. Correlación	.000	.000
		Valor p	1.000	1.000

Tabla 8. Correlación IgA con niveles de PB y PI

7. DISCUSIÓN

Hoy en día el uso de biomarcadores salivales ha traído múltiples beneficios, ya que estas técnicas tienen el propósito de detectar, clasificar, monitorizar una enfermedad oral y planificar el tratamiento (Loos BG and Tjoa S, 2005) de manera no invasiva (Giannobile WV *et al.*, 2009) y ayudan a entender el proceso enzimático en enfermedades crónico-degenerativas como el Síndrome de Sjögren (Ben-Ary BH *et al.*, 1983).

En la actualidad los reportes de estudios sobre la relación de IgA en el Síndrome de Sjögren pueden encontrarse contradictorios, ya que diversos estudios han mostrado mayor aumento de IgA en pacientes con Síndrome de Sjögren (Ben-Ary BH *et al.*, 1983), sin embargo en algunos estudios donde se ha realizado la evaluación de IgG e IgM en SS, se ha visto afectada por la presencia de enfermedad periodontal si la toma de muestra es mediante la colección de saliva total, ya que esto puede incluir en la toma no sólo el contenido proteico, si no que la presencia de un proceso infeccioso-inflamatorio producido por la enfermedad periodontal puede modificar los procesos enzimáticos, dificultando su lectura a comparación de la obtención de saliva parotídea, donde se obtiene la muestra de saliva directamente del conducto de Stenon (Thé J *et al.*, 1991).

Reinholdt y colaboradores en un estudio realizado en 1991 relacionaron la IgA en saliva total con la enfermedad periodontal y encontraron una correlación positiva en 7 de 12 pacientes que analizaron sin importar la edad de los pacientes, mientras tanto en estudios realizados por Chandler, Markkanen, Grahn, Saxén y Schenck no lograron encontrar una relación positiva entre los niveles de IgA y la enfermedad

periodontal tanto en saliva total como parotídea; estos estudios sugieren que una mayor carga antigénica de la placa dental induce una respuesta de IgA. En contraste, no se encontró correlación directa entre la concentración de IgA salival total y la acumulación de placa por lo tanto los parámetros principales enfermedad periodontal como lo son la profundidad de bolsa y pérdida de inserción no se encontraron alterados.

En el 2015 un artículo realizado en China por Zhao relaciona niveles elevados de IgA en pacientes con SS primario con algún involucramiento sistémico, dando como conclusión que los pacientes con SS en China mostraron manifestaciones clínicas particulares así como variaciones sistémica y las alteraciones inmunológicas (Zhao Y. *et al*, 2015)

En algunos estudios se ha reportado que el nivel de anticuerpos IgA salivales a las bacterias asociadas a la placa dental fueron medidas en relación con las enfermedades periodontales. Se detectaron anticuerpos IgA salival periodontopatógenos tanto en sujetos sanos y pacientes con enfermedad periodontal. En algunos estudios no observó cambio en los niveles de anticuerpos IgA salivales a *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, y *Bacteroides asaccharolyticus* entre sujetos sanos y pacientes con enfermedades periodontales (Hägewald S *et al*, 1996; Mansheim BJ *et al*, 1980).

Otros estudios reportaron un aumento del nivel de anticuerpos IgA a *A. actinomycetemcomitans* en algunos pacientes con periodontitis juvenil y crónica. (Eggert FML *et al*, 1987; Sandholm *et al*, 1987; Smith DJ *et al*, 1985).

Otros estudios reportaron que el tratamiento de la gingivitis y la periodontitis mediante raspado y alisado radicular y pulido se acompañó de un aumento del nivel

de anticuerpos IgA salivares contra patógenos tales como *Actinomyces naeslundii* *genoespecies 2*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, y *Treponema denticola* sino también contra *S. salivarius* (Eggert FML *et al*, 1987; Sandholm *et al*, 1987; Tynelius-Bratthall G *et al*, 1985).

Este estudio representa una evaluación clínica y diagnóstica inicial acerca de la relación de la IgA con la enfermedad periodontal en el Síndrome de Sjögren, donde los resultados han demostrado una relación directa entre IgA y los índices gingival e índice de placa, sin existir relación entre las cifras de IgA con la severidad de la enfermedad periodontal.

8. CONCLUSIÓN

A partir de los resultados obtenidos de este estudio, se es posible decir que:

1. La mayor sintomatología presentada en el SS fue labios, garganta y ojos secos, con mayor grado de severidad en el SS secundario.
3. La evaluación clínica de sequedad oral mostró que tanto labios como mucosas secas presentaron mayor grado de severidad en el SS secundario, donde además se presentó mayor actividad de sintomatología durante la palpación de las glándulas salivales mayores, a diferencia del SS primario.
4. La sialometría ha reflejado un valor de 17.8 ± 15.55 a los 3 minutos y a los 5 minutos a 14.5 ± 13.17 en el SS primario, mientras que en el Síndrome de Sjögren secundario se mostró un valor de 30.7 ± 4.14 a los 3 minutos y de 26.9 ± 4.15 a los 5 minutos, reflejando mayor sequedad oral en el SS secundario.
5. En cuanto a la evaluación periodontal, tanto el índice de placa como el índice gingival fueron más elevados en el SS primario. En el SS primario se encontró una profundidad de bolsa de 2.8 mm en dientes anteriores, 3.9 mm en premolares y 4.7 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.5 a 3.7 mm, mientras que en el SS secundario se observó una profundidad de bolsa de 2.3 mm en dientes anteriores, 3.5 mm en premolares y 4.5 mm en molares, con un rango de pérdida de inserción de 1.9 a 3.5 mm; lo cual no respresenta una diferencia estadísticamente significativa para evaluar la severidad de la enfermedad periodontal con los parámetros clínicos de profundidad de bolsa y nivel de inserción y su relación con el SS primario y secundario.

6. La presencia de IgA se ha mostrado en un promedio de 0.128 ± 0.20 en el SS primario y una media de 0.333 ± 0.279 para el SS secundario.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se concluye que el SS secundario posee mayor severidad de sequedad de las mucosas, mayor cantidad de IgA salival, lo cual pudiera estar directamente relacionado con un menor índice de placa e índice gingival, además de mayor profundidad de bolsa y pérdida de inserción sin ser significativos. Sin embargo, no se encontró relación entre las cifras del complejo de inmunoglobulina IgA en saliva parotídea de pacientes de Síndrome de Sjögren primario y secundario y la severidad de la enfermedad periodontal.

9. ANEXOS

9.1 Historia clínica y cuestionario de Xerostomía

Clave:

Fecha: _____

Historia clínica

Ficha de identificación

Nombre: _____
Nombre(s) Apellido paterno Apellido materno

Fecha de nacimiento: _____

Género: ☐ Masculino ☐ Femenino

Teléfono: _____ -Celular: _____

Dirección: _____

Enfermedades Sistémicas

Enfermedad sistémica reportada	Antigüedad de la enfermedad	Tratamientos Administrados	controlado		Evidencia
			✓	x	

Historia de Medicamentos

Medicamento	Fecha de Inicio de Administración	fecha de suspensión	Actualmente lo Utiliza	Dosis Diaria

Cuestionario de Xerostomía

No.	Pregunta	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Experimenta dificultad al hablar debido a la resequead de su boca											
2	Presenta dificultad para pasar los alimentos de consistencia solida o seca											
3	Siente que no tienen sabor sus comidas											
4	Tienen sensación de ardor o quemazón en la lengua											
5	Siente sus labios secos											
6	Ha tenido las glándulas salivales inflamadas en adultez											
7	Necesita levantarse durante la noche a tomar líquidos											

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahl, T, Reinholdt J. Detection of immunoglobulin A1 protease- induced Fab fragments on dental plaque bacteria. *Infect. Immun.* 1991;59:563– 569.
- Amerongen AVN, Veerman ECI. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002 ;8(1):12–22.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 1999;4(1):1-6.
- Biesbrock, AR, Reddy MS, Levine MJ. Interaction of a salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens. *Infect. Immun.* 1991;59(10): 3492-3497.
- Bokor-Bratiæ M. Clinical significance of analysis of immunoglobulin A levels in saliva, *Med Pregl.* 1990; 53(3-4):164-8.
- Brandtzaeg P. Do salivary antibodies reliably reflect both mucosal and systemic immunity? *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1098(3):288-311.
- Brandtzaeg, P. Molecular and cellular aspects of the secretory immunoglobulin system. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand.* 1995;103(1):1-19.
- Chandler, DC, Silverman MS, Lundblad RL, McFall WT. Human parotid IgA and periodontal disease. *Arch. Oral Biol.* 1974;19:733–735.
- Childers, NK, Bruce MG, McGhee JR. Molecular mechanisms of immunoglobulin A defense. *Annu. Rev. Microbiol.* 1989;43(5):503-536.
- Denny P, Hagen FK, Hardt M, Liao L, Yan W, Arellanno M, et al. The Proteomes of Human Parotid and Submandibular/Sublingual Gland Salivas Collected as the Ductal Secretions. *J Proteome Res.* 2008;7(5):1994–2006.
- Dodds MW, Jonson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005; 33(3):223-33.
- Eggert FM, Maenz L, and Tam YC. 1987. Measuring the interaction of human secretory glycoproteins with oral bacteria. *J. Dent. Res.* 2014;66:610–612.
- Flemmig TF. Periodontitis. *Ann Periodontol.* 1999;4(1):32–7.

Gråhn EJ, Tenovuo OP, Lehtonen E, Eerola, Vilja P. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries, cariogenic bacteria, and gingival inflammation in young adults. *Acta Odontol. Scand.* 1988;46:67–74.

Güven O, De Vissher GAM. Salivary IgA in periodontal disease. *J. Periodontol.* 1982;53:334–335.

Hägewald S, Jancke M, Bernimoulin JP, Kage A. Specific and total IgA from salivary glands in periodontitis patients. *J. Dent. Res.* 1996;75:310.

Hägewald S, Bernimoulin JP, Köttgen E, Kage A. Total IgA and *Porphyromonas gingivalis*-reactive IgA in the saliva of patients with generalised early-onset periodontitis. *EurJOralSci.* 2000;108:147.

Harding J, Berry WC, Marsh C, Jolliff CR. Salivary antibodies in acute gingivitis. *J. Periodontol.* 1980;51:63–69.

Lawrence HP. Salivary Markers of Systemic Disease: Noninvasive Diagnosis of Disease and Monitoring of General Health. *J Can Dent Assoc.* 2002; 68(3):170-4.

Hofman LF. Human Saliva as a Diagnostic Specimen. *J Nutr.* 2001;131(5):1621S – 1625S.

Huang C-M. Comparative proteomic analysis of human whole saliva. *Arch Oral Biol.* 2004;49(12):951–62.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162–9.

Jalil RA, Ashley FP, Wilson RF. The relationship between 48-h dental plaque accumulation in young human adults and the concentrations of hypothiocyanite, ‘free’ and ‘total’ lysozyme, lactoferrine and secretory immunoglobulin A in saliva. *Arch. Oral Biol.* 1992;37:23–28.

Jalil RA, Ashley FP, Wilson RF, Wagaiyu EG. Concentrations of thiocyanate, hypothiocyanite, ‘free’ and ‘total’ lysozyme, lactoferrine and secretory IgA in resting and stimulated whole saliva of children aged 12–14 years and the relationship with plaque accumulation and gingivitis. *J. Periodontal Res.* 1993;28:130–136.

Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic manifestations of Sjögren syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2011;15(1):8–14.

Kumar PS, Griffen AL, Barton JA, Paster BJ, Moeschberger ML, Leys EJ. New bacterial species associated with chronic periodontitis. *J Dent Res*. 2003;82(5):338–44.

Lindhe J, Ranney R, Lamster I, Charles A, Chung C-P, Flemmig T, et al. Consensus Report: Chronic Periodontitis. *Ann Periodontol*. 1999;4(1):38–38.

Lindström F., Folke LEA. Salivary IgA in periodontal disease. *Acta Odontol. Scand*. 1973;31:31–34.

Malamud D. Salivary diagnostics The future is now. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(3):284–286.

Mansheim BJ, Stenstrom ML, Low SB, Clark WB. Measurement of serum and salivary antibodies to the oral pathogen *Bacteroides asaccharolyticus* in human subjects. *Arch. Oral Biol*. 1980;25:553–557.

Marcotte H, Lavoie MC. Oral Microbial Ecology and the Role of Salivary Immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(1):71–109.

Markkanen H, Syrjänen SM, Alalakuijala P. Salivary IgA, lysozyme and α 2-microglobulin in periodontal disease. *Scand. J. Dent. Res*. 1986;94:115–120.

Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res*. 2008;87(4):308–18.

Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome: Autoimmune Epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72(2):162–5.

Najera MP, al-Hashimi I, Plemons JM, Rivera-Hidalgo F, Rees TD, Haghighat N, et al. Prevalence of periodontal disease in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(4):453–7.

Örstavik D, Brandtzaeg P. Secretion of parotid IgA in relation to gingival inflammation and dental caries experience in man. *Arch. Oral Biol*. 1975;20:701–704.

Olate S, Muñoz D, Neumann S, Pozzer L, Cavalieri-Pereira L, de Moraes MA descriptive study of the oral status in subjects with Sjögren's syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(4):1140–4.

Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis*. 2002;8(3):117–29.

Percival, Challacombe RRSJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated

parotid saliva in relation to age and gender. *J. Dent. Res.* 1994;73:1416–1420.

Ranney RR, Ruddy S, Tew JG, Welshimer HJ, Palcanis KG, Segreti A. Immunological studies of young adults with severe peri-odontitis. *J. Periodontol. Res.* 1981;16:390–402.

Rudney JD. Does variability in salivary protein concentrations influence oral microbial ecology and oral health. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1995;6:343–367.

Rudney JD, Krig MA, Neuvar EK, Soberay AH, Iverson L. Antimicrobial proteins in human unstimulated whole saliva in relation to each other, and to measures of health status, dental plaque accumulation and composition. *Arch. Oral Biol.* 1991;36:497–506.

Sandholm L, Grönblad E. Salivary immunoglobulins in patients with juvenile periodontitis and their healthy siblings. *J. Periodontol.* 1984;55:9–12.

Sandholm L, Tolo K, Olsen I. Salivary IgG, a parameter of periodontal disease activity. *J. Clin. Periodontol.* 1987;14:289–294.

Saxen L, Tenovuo J, Vilja P. Salivary defense mechanisms in juvenile periodontitis. *Acta Odontol. Scand.* 1990;48:399–407.

Schenck K, Poppelsdorf D, Denis C, Tollefsen T. Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1993;20:411–417.

Schenck K, Poppelsdorf D, Denis C, Tollefsen T. Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 1993;20:411–417.

Simonsson T, Rönström A, Rundegren J, Birkhed D. Rate of plaque formation-some clinical and biochemical characteristics of “heavy” and “light” plaque formers. *Scand. J. Dent. Res.* 1986;95:97–103.

Smith DJ, Ebersole JL, Taubman MA, Gadalla L. Salivary IgA antibody to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* in a young adult population. *J. Periodontal Res.* 1985;20:8–11.

Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol* 2000. 2005;38(1):135–87.

Tynelius-Bratthall, G, Ellen RP. Fluctuations in crevicular and salivary anti-A.

viscous antibody levels in response to treatment of gingivitis. *J. Clin. Periodontol.* 1985;12:762–773.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554–8.

Wilmarth PA, Riviere MA, Rustvold DL, Lauten JD, Madden TE, David LL. Two-Dimensional Liquid Chromatography Study of the Human Whole Saliva Proteome. *J Proteome Res.* 2004;3(5):1017–23.

Wilton JMA, Curtis MA, Gillet IR, Griffiths GS, Maiden MFJ, Sterne JAC, Wilson DT, Johnsson NW. Detection of high-risk groups and individuals for periodontal diseases: laboratory markers from analysis of saliva. *J. Clin. Periodontol.* 1989;16:475–483.

Zhao Y, Wang L, Huang GC. Primary Sjögren syndrome in Han Chinese: clinical and immunological characteristics of 483 patients. *Medicine.* 2015; 94(16):1029-21.

RESUMEN BIOGRÁFICO

Bárbara Castillo Galindo

Candidato para el Grado de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS EN EL ÁREA DE
PERIODONCIA CON IMPLANTOLOGÍA ORAL**

Tesis: IgA COMO BIOMARCADOR EN SALIVA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD PERIODONTAL.

Campo de estudio: Ciencias de la salud.

Datos personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León, México, el 24 de Diciembre de 1989.

Educación: Egresado de la Licenciatura de Médico Cirujano Odontólogo en el Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.